UNIVERSITE DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE et de PHARMACIE

ANNEE 1951 N° 100

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE L'ADAPTATION DES BACILLES TUBERCULEUX A CERTAINS AGENTS THERAPEUTIQUES

THÈSE

Pour le Doctorat de Médecine

Présentée et soutenue publiquement en Octobre 1951

PAR

MARIE-GERMAINE GAY

EXTERNE DES HOPITAUX

MEMBRES DU JURY	MM. TAPIE	*Président.*
	RISER	*Assesseurs.*
	BAUDOT	
	Mme ENJALBERT	
	M. POULHÈS	*Suppléant.*

TOULOUSE

IMPRIMERIE MODERNE

22 rue Sainte-Ursule, 22

—

1951

GAY (Marie-Germaine). — Contribution à l'étude de l'adaptation des bacilles tuberculeux à certains agents therapeutiques. — *Toulouse*, Imp. Moderne 1951, in-8, 60 pages.

Thèse Médecine, Toulouse, 1951 *N°* 100.

GAY (Marie-Germaine) — Contribution à l'étude de l'adaptation des bacilles tuberculeux à certains agents therapeutiques. — *Toulouse*, Imp. Moderne 1951, in-8, 60 pages.

Thèse Médecine, Toulouse, 1951 *N°* 100.

GAY (Marie-Germaine). — Contribution à l'étude de l'adaptation des bacilles tuberculeux à certains agents therapeutiques. — *Toulouse*, Imp. Moderne 1951, in-8, 60 pages.

Thèse Médecine, Toulouse, 1951 *N°* 100.

GAY (Marie-Germaine). — Contribution à l'étude de l'adaptation des bacilles tuberculeux à certains agents therapeutiques. — *Toulouse*, Imp. Moderne 1951, in-8, 60 pages.

Thèse Médecine, Toulouse, 1951 *N°* 100.

UNIVERSITE DE TOULOUSE

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

	MM.
DOYEN	LEFEBVRE.
ASSESSEUR	BRUSTIER.
Doyens honoraires	GORSE, CALVET.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. RISPAL. MM. MÉRIEL. MM. GARIPUY.
LAFFORGUE. CLERMONT. RIBAUT.
SERR. VALLOIS.

PROFESSEURS

	MM.
Clinique de neurologie et de psychiatrie	RISER.
Clinique médicale	TAPIE, (N.)
Clinique obstétricale	GUILHEM.
Physiosologie	SOULA.
Clinique chirurgicale et du Cancer	DUCUING.
Physique biologique et médicale	BUGNARD.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	NANTA.
Chimie et Toxicologie	BRUSTIER.
Pathologie générale et médecine expérimentale	SENDRAIL.
Clinique chirurgicale et gynécologie	LEFEBVRE.
Anatomie	LAZORTHES.
Histoire naturelle	DELAS.
Clinique médicale infantile et puériculture	SOREL (R.)
Pharmacie	CAUJOLLE.
Pathologie interne et Clinique des Maladies de la Tuberculose	MOREL.
Bactériologie, hygiène, médecine sociale	ANDRIEU.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	VIRENQUE.
Clinique des maladies des voies urinaires	FABRE (P.)
Matière médicale	VINCENT.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	MÉRIEL.
Anatomie pathologique	FABRE (J.)
Clinique O.R.L. et de chirurgie maxillo-faciale	CALVET.
Clinique ophtalmologique	CALMETTES.
Chimie biologique	VALDIGUIÉ (P.)
Médecine légale et du Travail	PLANQUES.
Histologie et Embryologie	BROUSSY.
Médecine Sociale	BOUNHOURE.
Thérapeutique	GADRAT.
Pathologie Chirurgicale	GRIMOUD.
Odonto-Stomatologie	CADENAT.
Professeur à titre personnel	BAISSET.
Chimie pharmaceutique	BLANC.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

	M.
Anatomie	COULOUMA.

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

	MM.
Anatomie	POULHÈS.
Histologie	BIMES.
Sciences naturelles	BOUISSET.
Pharmacie	COUTURIER.
	Mmes
Botanique	DULUCQ-MATHOU.
Bactériologie	ENJALBERT.
	MM.
Chimie Biologique.	POLONOVSKI.
Physique médicale	AUVERGNAT.

AGREGES

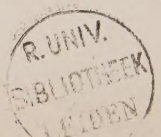
	MM.
Médecine	DARNAUD.
	GÉRAUD.
	DARDENNE.
	LAPORTE (J.)
	BAUDOT.
Ophtalmologie	DÉODATI.
Physique médicale	MARQUÈS.
Obstétrique	PONTONNIE.
Chirurgie	RIEUNAU.
	DIEULAFÉ.
	DAMBRIN (P.)
Oto-Rhino-Laryngologie	CLAUX.
Urologie	LHEZ.

COURS COMPLEMENTAIRES

	MM.
Cours d'obstétrique aux élèves sages-femmes	GUILHEM.
Chimie biologique	DOUSTE-BLAZY.
Chimie pathologique	VALDIGUIÉ (P.)
Chimie minérale	BLANC.
Physique pharmaceutique	AUVERGNAT.
Dermatologie et Syphiligraphie	
Législation pharmaceutique	BAZEX.
	BOUISSET.
Tuberculose	MOREL.
Chirurgie pulmonaire	DAMBRIN (P.)
Parasitoligie	BAUDOT.
	Mme
Cryptogamie	DULUCQ-MATHOU.
	MM.
Chimie analytique	BLANC.
Hydrologie et géologie	ASTRE.
Anatomie médico-chirurg.	THOMAS.
Pharmacodynamie (Méd.)	BAISSET.
Pharmacodynamie (Pha.)	CAUJOLLE.
Bactériologie et Hygiène	LAPORTE.
Ophtalmologie	DÉODATI.
Neuro-chirurgie	LAZORTHES.
Mycologie	MORQUIER.
Physiologie	LAPORTE (Y.)
Psychiatrie	GAYRAL.
Urologie	LHEZ.

Secrétaire de la Faculté ARGILAS.

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats.
(Délibération en date du 12 mai 1891)



UNIVERSITE DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE et de PHARMACIE

ANNEE 1951 N° 100

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE L'ADAPTATION DES BACILLES TUBERCULEUX A CERTAINS AGENTS THERAPEUTIQUES

THÈSE

Pour le Doctorat de Médecine

Présentée et soutenue publiquement en Octobre 1951

PAR

MARIE-GERMAINE GAY

EXTERNE DES HOPITAUX

MEMBRES DU JURY

MM.	TAPIE	*Président.*
	RISER	*Assesseurs.*
	BAUDOT	
Mme	ENJALBERT	
M.	POULHÈS	*Suppléant.*

TOULOUSE

IMPRIMERIE MODERNE

22 rue Sainte-Ursule, 22

—

1951

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549605_0054

A LA MEMOIRE DE MON GRAND-PERE
LE DOCTEUR R. PLA

A LA MEMOIRE DE MA MERE

A MON PÈRE, LE DOCTEUR H. GAY
Ancien Interne des Hôpitaux
Il m'entoura sans cesse d'une tendresse infinie qui n'a d'égale que mon affection pour lui.

A MON FIANCE

A MON FRÈRE, LE DOCTEUR R. GAY
Chef de Clinique Chirurgicale Infantile
Guide affectueux de mes études.

A TOUS LES MIENS

A NOTRE MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR JEAN TAPIE

Professeur de Clinique Médicale

Médecin en Chef des Hôpitaux

Officier de la Légion d'Honneur

Depuis le début, vous vous êtes intéressé à nos études.

Vous nous faîtes aujourd'hui le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse. Veuillez trouver, en tête de ce travail, l'expression de notre très respectueuse reconnaissance.

A NOTRE JURY DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR RISER
Professeur de Clinique Neurologique
Officier de la Légion d'Honneur
Médaille Militaire

Nous avons trouvé dans son service l'accueil bienveillant d'un Maître incomparable.

Que cette thèse soit l'occasion de lui exprimer notre profonde gratitude.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ BAUDOT
Médecin Phtisiologue en Chef des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'Honneur

Vous nous faites l'honneur de nous compter parmi vos élèves, nous permettant ainsi de bénéficier de votre précieux enseignement.

En témoignage de notre grande reconnaissance et de notre respectueux attachement.

MADAME LE PROFESSEUR AGRÉGÉ ENJALBERT

Qui a bien voulu nous faire l'honneur de siéger à notre jury de thèse.

Avec nos sentiments de respectueuse reconnaissance.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ POULHES

Pour l'intérêt qu'il nous a souvent témoigné.

A MES MAITRES
DE LA FACULTE ET DES HOPITAUX

A MONSIEUR LE DOCTEUR ROBERT BOLLINELLI
Médecin Phtisiologue Assistant des Hôpitaux

Qui nous a donné tant de preuves directes de son amitié.
Avec toute notre affectueuse reconnaissance.

A MONSIEUR LE DOCTEUR DELAUDE
Médecin Phtisiologue Assistant des Hôpitaux
Chargé du Laboratoire de Recherches Phtisiologiques

Avec tous nos remerciements pour l'aide précieuse qu'il nous a apporté dans l'élaboration de cette thèse.

A TOUS MES AMIS

INTRODUCTION

La découverte de la Streptomycine par WAKSMAN, *en* 1942, *a suscité un immense espoir. En effet, il s'agissait d'un médicament, à la fois suffisamment bactériostatique vis-à-vis du bacille tuberculeux et suffisamment peu toxique pour être utilisé chez l'animal et chez l'homme.*

De fait les premières expériences sur les cobayes tuberculeux réalisées par FELDMAN *et* HINSHAW *étaient très concluantes ainsi que leurs premiers essais cliniques. Toutefois, la vague d'optimisme qui avait succédé aux premières constatations cliniques effectuées sur des tuberculeux pulmonaires et surtout sur des malades porteurs de miliaires et de méningites, devait bientôt être tempérée par les constatations de* YOUMANS *et de ses Collaborateurs qui, dès le début prouvaient que, parmi les différentes causes d'échec de la Streptomycine, une large place devait être faite à l'adaptation du bacille tuberculeux à ce médicament.*

Ces phénomènes d'adaptation n'étaient d'ailleurs pas très nouveaux. MARKS *en* 1910 *et* RICHET *en* 1917, *avaient étudié l'adaptation du bacille paratyphique à l'acide arsénieux et* ERLICH *avait remarqué la faculté d'adaptation du Trypanosoma Brucéi à l'atoxyl et, par la suite, de nombreux cliniciens avaient dû s'habituer à la notion de résistance aux sulfamides et à la pénicilline.*

Des constatations analogues, concernant le bacille tuberculeux et l'acide para-amino-salicylique devaient être faites par différents Auteurs et en particulier par DELAUDE *et* FELDMAN *en* 1949.

La résistance du bacille tuberculeux découverte, d'immenses travaux ont été entrepris dans le but d'éviter ou de retarder le développement de celle-ci. Si son mécanisme intime n'a pu encore être précisé, plusieurs facteurs déterminants ont cependant été dénombrés. Il serait alors désastreux que par ignorance de ceux-ci, le phtisiologue s'expose à perdre le pouvoir des seuls médicaments vraiment efficaces contre l'agent de la maladie tuberculeuse.

L'étude des moyens préservant la sensibilité des bacilles de Koch aux antibiotiques, ne semble donc pas inutile. Aussi, sur le conseil de M. le Professeur BAUDOT, *nous proposons-nous de les analyser et de tenter de comparer leur valeur respective, nous appuyant sur les observations de* 154 *malades. Nous pensons que notre travail, sans être toujours original, permettra de vérifier et de confronter nos résultats avec les conclusions antérieurement proposées.*

Dans ce but, nous étudierons successivement :

1° *Les moyens de détection des bacilles tuberculeux résistant à la Streptomycine et au P.A.S. ou simultanément à ces deux médicaments.*

2° *Les Facteurs paraissant responsables de l'adaptation.*

3° *Les Moyens de prévention de l'adaptation.*

Ce travail a été effectué au Laboratoire de Recherches Phtisiologiques de l'Hôpital de Purpan, Laboratoire dont la dépendance matérielle relève de la Caisse Nationale de la Sécurité Sociale.

Au seuil de cette étude, nous tenons à exprimer notre reconnaissance à ceux qui nous ont permis de la mener à bien. Nous voulons remercier tout spécialement M. le Docteur DELAUDE, *Chef du Laboratoire, pour l'aide qu'il nous a apportée dans l'élaboration de ce travail.*

CHAPITRE PREMIER

MOYENS DE DETECTION DES BACILLES TUBERCULEUX RESISTANTS

Ces moyens sont extrêmement nombreux. La plupart consistent à ensemencer une même souche de bacilles tuberculeux sur un même milieu contenant des concentrations croissantes de streptomycine (1 à 13). Nous avons, au cours de notre étude, choisi parmi les différentes méthodes existant, la technique décrite par KARLSON, DELAUDE et NEEDHAM (14 et 15) et ceci pour différentes raisons :

1° Nous avons pensé que pour obtenir un ensemencement homogène, une primo-culture était indispensable ; en effet les bacilles tuberculeux étant très irrégulièrement répartis au sein des produits pathologiques tels que crachats et liquides gastriques, l'ensemencement direct de ces produits sur des tubes contenant des concentrations croissantes de streptomycine, expose à ce qu'un tube reçoive une quantité très importante de bacilles, alors qu'un autre n'en recevrait pratiquement pas. Cette différence dans la quantité de l'ensemencement fausse considérablement les résultats, comme l'ont montré Ch. A. COLWELL et ses Collaborateurs dans leurs travaux (16). Ces auteurs, en effet, ayant pratiqué des tests sur les mêmes échantillons, après primo-culture et, au contraire

directement, ont prouvé que cette dernière méthode manquait dans 26,6 % de cas, de révéler la présence de bacilles tuberculeux résistants à la streptomycine et au P.A.S.

2° Nous avons également pensé qu'un milieu solide était préférable à un milieu liquide car seul il s'accommodait d'un ensemencement riche absolument indispensable pour donner une physionomie de la population bactérienne globale.

En effet, nous avons été frappés par la différence des résultats observés au cours de plusieurs tests de sensibilité pratiqués à la même date chez un même malade. Nous avons été également impressionnés par le fait que certains auteurs rapportaient un défaut de parallélisme important entre les résultats bactériologiques et la réponse clinique observée au cours du traitement par l'antibiotique.

Ces deux notions paradoxales paraissent provenir, d'après nos travaux, de l'insuffisance de l'ensemencement ayant servi à la pratique du test de sensibilité. Il est en effet prouvé depuis longtemps, que l'on se trouve souvent chez un même malade, en présence d'une population bactérienne mixte composée d'éléments sensibles et d'éléments résistants ; en particulier, il nous est arrivé dans plusieurs cas, de pratiquer jusqu'à 4 tests de sensibilité sur la même souche prélevée à la même date et d'obtenir 4 résultats différents, pourvu que l'ensemencement utilisé pour le test soit fait avec une quantité très réduite de bacilles tuberculeux. Par contre, la même souche titrée avec des ensemencements riches, donnait à différentes reprises des résultats constants.

Or, ces ensemencements riches ne peuvent être utilisés que sur des milieux solides ; en milieu liquide en effet, l'ensemencement riche :

a) modifie les résultats,

b) rend extrêmement difficile la lecture car on ne sait plus si l'on a à faire à la quantité de bacilles ensemencés ou à une pousse de ces bacilles.

De toute manière, nous décrirons tout d'abord la méthode utilisée et pour en démontrer le bien-fondé, nous ferons une comparaison rapide des résultats fournis par cette méthode et de la réponse clinique observée chez 103 tuberculeux pulmonaires dont la sensibilité de la souche à la Streptomycine avait pu être titrée.

I. - Technique

Le détail des manipulations est donné dans la thèse de Delaude (17), aussi bien en ce qui concerne la préparation du milieu, que l'ensemencement et la lecture des résultats. Nous empruntons cette description à cette thèse :

« La gélose est préparée de manière habituelle, selon la formule :

Extrait de bœuf	3 gr.
Peptone	10 gr.
NaCl	8 gr.
Agar-agar	10 gr. (1)

pour 1 litre d'eau distillée stérile, contenant 10 cc. de glycérine.

« On chauffe au bain-marie jusqu'à ce que le liquide soit parfaitement homogène ; il est alors réparti dans des flacons de 200 cc., à raison de 120 cc. par flacon. Les flacons sont alors stérilisés à l'autoclave et conservés à la glacière ou à la température du laboratoire.

« Pour l'utilisation, on prépare un œuf frais de poule pour chaque flacon, le jaune seul est incorporé aux

(1) Le Dehydrated Nutrient Agar, préparé par Difco, Laboratories Détroit (Michigan), donne toute satisfaction.

120 cc. de gélose liquéfiée au bain-marie et ramenée à une température de 56° environ. Le jaune est versé dans le milieu, après que la coque de l'œuf ait été brisée à l'aide d'une pince stérile qui sert également à enlever le blanc et à rendre le jaune homogène. Au préalable, il est prudent de laver les œufs à l'eau savonneuse et de les faire séjourner 15' dans l'alcool à 70°.

« On ajoute alors la quantité de streptomycine nécessaire pour obtenir les concentrations désirées : celles-ci doivent être calculées pour un volume de 135 cc., à savoir 120 cc. de gélose plus 15 cc. environ pour un jaune d'œuf.

« La dose totale de streptomycine doit être contenue dans 1 cc. de solution aqueuse ; on agite, on se débarrasse de la mousse formée, en versant le liquide dans un nouveau flacon stérile, on répartit en tube à raison de 5 cc. de milieu pour chaque tube : on emploie un tube-témoin et des tubes contenant 1, 10, 50, 100 microgrammes par cc.

« L'ensemencement se fait à partir d'une suspension bacillaire contenant environ 1 mgr/cc. Cette suspension est facile à obtenir : on prélève 1, 2 ou 3 colonies sur la souche initiale, on les broie en mortier stérile dans une goutte d'eau distillée ou de bouillon ordinaire. On ajoute ensuite 1 à 2 cc. de liquide choisi de manière à obtenir un flou comparable à celui d'une culture de pneumocoques âgée de 24 h. Chaque tube est ensemencé avec 0,10 cc. de la suspension ; il est intéressant de noter que des variations relativement considérables dans la concentration de la suspension, ne modifient pas les résultats. Les tubes, une fois ensemencés sont placés à l'étuve à 37° pendant 14 jours en les laissant inclinés pendant 48 h. environ, verticaux ensuite. Au 14e jour, la lecture est pratiquée.

« On peut exprimer les résultats, soit en indiquant la sensibilité de la souche ou concentration minima de streptomycine par cc. de milieu inhibant la croissance, soit en indiquant la résistance de la souche ou concentration maxima de streptomycine permettant cette croissance ».

Le dosage de la résistance au P.A.S. est fait suivant les mêmes principes : la gamme des tubes-tests comprend des dilutions appropriées pour avoir des concentrations de Na. P.A.S. de 32, 16, 8, 0,25 et 0,06 microgramme par cc. de milieu.

Canetti et Saenz (18) signalent dans les Annales de l'Institut Pasteur des cas d' « Apparition tardive de variantes bacillaires résistantes au cours du titrage ». c'est-à-dire survenant entre le 15e et le 30e jour. Faut-il s'arrêter à ces faits et modifier la technique des tests ? Telle est la question qui se pose immédiatement : ces auteurs répondent aussitôt que, bien que ces colonies soient indiscutablement des souches résistantes, elles n'apparaissent que d'une façon isolée et n'ont aucune valeur-test, mais simplement un intérêt théorique pour l'étude du mécanisme d'apparition de la résistance. Il semble donc que, comme nous l'a montré la lecture des tests au P.A.S. au 15e et au 30e jour, on puisse dans la pratique, se contenter de la première lecture pratiquée au 15e jour.

II. - Comparaison des résultats cliniques et bactériologiques

Pour des raisons arbitraires on est habitué à considérer une souche de bacilles tuberculeux résistante à 10 γ de streptomycine par cc. de milieu, comme inaccessible à la thérapeutique clinique. On considère également qu'une souche résistante à 0,8 mmgr. de Na. P.A.S. par 100 cc. de milieu est inaccessible à la thérapeutique clinique par ce médicament.

Dans notre étude, nous nous bornerons à une comparaison entre les résultats cliniques et bactériologiques concernant la streptomycine et nous nous proposons de voir :

a) si un malade porteur d'une souche résistante à la streptomycine, peut ou non être amélioré par cet antibiotique,

b) avec quelle fréquence un malade porteur d'une souche sensible, est amélioré par l'antibiotique,

c) à partir de quel taux de résistance bactériologique une souche de bacilles tuberculeux, doit être considérée comme inaccessible à la thérapeutique par la streptomycine.

Les résultats de notre travail sont condensés dans le tableau 1 ci-joint où l'on peut constater que :

1° Sur 65 tuberculeux pulmonaires porteurs d'une souche résistante à 1 γ de streptomycine par cc. de milieu seulement, 59, soit 90,7 % de ces malades ont été améliorés biologiquement, radiologiquement et cliniquement par l'antibiotique.

2° Sur 31 malades tuberculeux pulmonaires porteurs d'une souche résistante à 50 γ de streptomycine par cc. de milieu, 4 seulement ont été améliorés alors que 23 s'aggravaient sous streptomycine et que 4 restaient stationnaires au cours du traitement par ce médicament.

3° L'étude détaillée des 7 malades contenus dans la partie droite du tableau, paraît bien montrer que la barrière de la streptomycino-résistance titrée sur notre milieu, ne se situe pas à 10 mais à 20 γ de streptomycine par cc. de milieu.

Les commentaires inscrits au-dessous de ce tableau montrent bien que les quelques rares cas où la réponse

clinique et la réponse bactériologique ont été discordantes, s'expliquent parfaitement par des conditions anatomiques particulières qu'il faut rechercher au sein des lésions ou par des conditions de vie spéciales (mise au repos, arrêt du travail, etc...)

En résumé, il existe bien dans la très grosse majorité des cas un parallélisme entre le résultat clinique et les résultats bactériologiques, mais il ne faudrait pas espérer une équation mathématique entre ces deux ordres de faits car l'on a toujours à faire à des facteurs spéciaux et souvent méconnus, probablement les mêmes que ceux qui étaient responsables bien avant l'ère des antibiotiques des améliorations ou des aggravations cliniques parfois inattendues de la maladie tuberculeuse.

TABLEAU I

Test de sensibilité a la streptomycine et réponses cliniques a cet antibiotique

Parallélisme entre les résultats cliniques et bactériogiques étudiés chez 103 *tuberculeux pulmonaires*

Résistance de la souche en γ par cc. de milieu.	R = 1	R=50	10 <R <50
Malades améliorés . . .	59	4	5
Malades non améliorés	6	23	2
Résultats douteux . .	0	4	0

Parmi les malades, porteurs de souches résistantes et cependant améliorés par la streptomycine, l'un a présenté sous streptomycine une méningite tuberculeuse mortelle, un autre une amélioration radiologique seulement unilatérale, les deux autres paraissent avoir été améliorés autant par leur changement de vie que par l'antibiotique.

Les malades porteurs de souches sensibles et non améliorés par l'antibiotique présentaient des formes de tuberculose difficilement accessibles à la médication : tuberculome, pleurésie enkystée, phtisie fibreuse.

Parmi les 7 malades porteurs d'une souche sensible à 50 γ et résistante à 10 γ, de nouveaux tests de sensibilité ont montré que les deux malades non améliorés avaient une souche résistante à 20 γ alors que les 5 autres étaient porteurs d'une souche sensible à 20 γ mais résistante à 10 γ. Il semble donc que, sur le milieu utilisé, la limite de l'inaccessibilité thérapeutique se situe à 20 γ.

CHAPITRE II

ETUDE DES FACTEURS PARAISSANT RESPONSABLES DE L'ADAPTATION DES BACILLES TUBERCULEUX AUX AGENTS ANTIBACTERIENS

Avant d'étudier les moyens de combattre l'adaptation des bacilles tuberculeux, il paraît logique d'essayer d'envisager les facteurs qui en sont responsables. Dans cet ordre d'idées, on doit envisager trois éléments :

1) les modalités du traitement,

2) les formes anatomo-cliniques de la tuberculose,

3) la contagion.

I. - Les modalités du traitement

C'est l'élément le plus important et le plus généralement connu. Mais les diverses modalités thérapeutiques ont une valeur relative différente.

a) Il convient de mettre en évidence l'importance de la *durée du traitement.* Tous les auteurs se sont mis d'accord pour dire que la durée d'action de la streptomycine et du P.A.S. est limitée. Sur ce point les nombreuses statistiques concordent (19 à 27). D'une façon géné-

rale en tuberculose pulmonaire, il a été constaté sur le plan clinique, que les bénéfices retirés d'une cure d'antibiotique, s'amenuisent à partir du 2e mois de traitement, ou même avant, et ne sont enregistrés que dans de rares cas à partir du 4e mois. Parallèlement, les tests pratiqués montrent une augmentation du nombre des souches résistantes ; schématiquement on peut dire qu'au bout d'un mois, 25 % des malades sont porteurs de souches résistantes, et que ce chiffre passe à 50 % au 2e mois et à 75 % au 3e.

Robert O Canada et ses Collaborateurs (28) effectuant des études de sensibilité sur 80 tuberculeux pulmonaires durant une cure de 120 jours de streptomycine, signalent la chute brusque de sensibilité entre le 2e et le 3e mois. En effet, on peut voir que s'il y a 92 % de sujets porteurs de souches sensibles pour une cure inférieure à deux mois, il n'en reste plus que 30 % entre le 2e et le 3e mois si l'on poursuit le traitement. Il est évident que cette ascension rapide du pourcentage des malades porteurs de souches résistantes va entraîner des sanctions thérapeutiques importantes que nous retrouverons plus loin.

L'apparition des souches résistantes en fonction de la durée du traitement à la streptomycine au cours de la tuberculose pulmonaire, a d'ailleurs été bien précisée par les résultats de 2.100 cultures rapportées au Council on Pharmacy and Chemistry U.S.A. 1948 que nous trouvons à la figure 5 de la thèse de Delaude.

b) La durée du traitement que nous venons d'envisager paraît beaucoup plus importante que la *dose totale de streptomycine* qui avait été mise en cause par Gernez-Rieux, Breton, Sevin, Colette Chenet (19), comme l'ont montré les statistiques qui portaient sur des tuberculeux pulmonaires recevant des doses de streptomycine variant du simple au double en un temps égal. En parti-

culier TUCKER (29) et STEENKEN (22), se sont attachés à ce problème.

c) Le *laps de temps écoulé* entre la fin du traitement et la pratique du test de sensibilité, est également un facteur important comme l'ont montré DWIGHT DAVIS et MARTHA LEE (30) dans une étude portant sur 32 malades traités durant un même laps de temps avec des doses égales. Ils remarquent deux modes d'apparition des souches résistantes : soit apparition rapide en 3 à 5 semaines, soit apparition retardée au-delà de 3 mois.

Le développement de la résistance au P.A.S. semble subir les mêmes influences ; ici encore la durée du traitement importe plus que la dose totale du médicament. En effet, RIST et VERAN (31) comparent les taux de sensibilité de 2 lots de malades ayant reçu, durant un même nombre de jours, des doses différentes de P.A.S. ; dans les deux cas, la proportion des sujets porteurs de souches résistantes est la même. D'après DELAUDE, KARLSON et leurs Collaborateurs (32) la P.A.S.-résistance paraît se produire dans des limites plus larges de l'ordre de 157 à 251 jours tandis que jusqu'à 94 jours le taux initial de sensibilité n'est pas modifié. Des résultats fournis par BO CARSTENSEN (33) sont sensiblement équivalents puisqu'il parle de 184 jours. Mais pour RIST et VERAN, l'apparition des bacilles tuberculeux résistants au P.A.S., serait plus rapide, les délais seraient à peu près les mêmes que ceux nécessaires à l'apparition des bacilles tuberculeux streptomycino-résistants.

En effet, sur 100 malades testés, 43 % sont porteurs de souches résistantes au P.A.S. au bout de 56 jours, 61 % au 70e jour et 100 % au 182e jour.

Pour illustrer ces faits et pour tenter de les reclasser, essayons de schématiser maintenant les investigations auxquelles nous nous sommes livrés. Notre tâche a été rendue difficile car les observations recueillies provien-

nent pour la plupart du Centre de Phtisiologie qui n'est qu'un centre de triage où les malades sont hospitalisés durant un bref délai. Ayant perdu de vue de nombreux malades du fait de leur sortie du Centre Hospitalier Régional de Toulouse, nous avons dû limiter notre statistique à 108 tuberculeux pulmonaires, pour conclure à la corrélation entre la durée du traitement et l'apparition des B. K. streptomycino-résistants. Les résultats de notre statistique sont condensés dans la partie supérieure du Tableau II.

Pour le P.A.S. la quantité des tests pratiqués était trop faible pour apporter des résultats dignes d'être retenus. Il nous a semblé cependant, que des souches bacillaires capables de pousser dans des concentrations de P.A.S. supérieures à 0,8 mmgr. de Na. P.A.S. par 100 cc., c'est-à-dire P.A.S. résistantes, apparaissaient pour des doses variables de ce produit, différentes suivant les individus et non influencées par la présence ou l'absence de bactéries résistantes à la streptomycine.

Dans l'observation n° 1, on retrouvera, entre autres choses, une illustration de l'influence de la durée du traitement sur l'apparition des souches de bacilles tuberculeux résistants aux agents antibactériens.

TABLEAU II

Influence de la durée du traitement sur l'apparition des souches streptomycino-résistantes

(Statistiques basées sur 108 cas)

Durée du traitement	Pourcentage de malades porteurs de souches streptomycino-résistantes
21 jours	21,9 %
42 jours	53 %
120 jours	80 %

Influence de la présence de cavernes sur l'apparition des souches streptomycino-résistantes

(Statistiques basées sur 90 cas)

DOSES	20 gr.	40 gr.	100 gr.
Pourcentage de malades cavitaires porteurs d'une souche résistante	34,6 %	56,5 %	75 %
Pourcentage de malades non cavitaires porteurs d'une souche résistante	14,3 %	25 %	66 %

II. - Les formes Anatomo-Cliniques de la Tuberculose

Dans de nombreux cas, le clinicien a pu constater que les malades demeurent sensibles malgré une thérapeutique prolongée avec une dose totale élevée ; à l'opposé il est des exemples où la résistance se développe prématurément. C'est donc que d'autres facteurs que ceux envisagés au cours du précédent chapitre, interviennent. Le clinicien doit connaître l'existence d'une résistance lésionnelle qui a, elle aussi, et d'une manière évidente, des répercussions directes sur l'apparition et l'installation plus ou moins rapide de la résistance microbienne. En effet, le contact des B. K. avec de très faibles doses de streptomycine a pour conséquence, d'éviter la lyse microbienne, de surseoir à la bactériostase, de permettre le développement des germes et en particulier des souches résistantes (Coletsos). On connaît le rôle des repaires anatomiques où se réfugient les germes et où ils se trouvent à l'abri des concentrations élevées d'antibiotique.

Il est indéniable que la forme anatomo-clinique de tuberculose, joue un rôle déterminant et de nombreux travaux s'accordent à attribuer une valeur réelle à la présence ou à l'absence de cavernes, à l'ancienneté des lésions, à la différence de localisation.

Le caractère cavitaire ou non cavitaire est un point sur lequel les différents auteurs ont insisté. La pathogénie semble relever d'un défaut de vascularisation secondaire à des lésions d'endartérite oblitérante siégeant au niveau de la caverne, associée à la perméabilité plus ou moins diminuée des parois ; de plus, la faible quantité d'antibiotique qui arrive à pénétrer au sein de la caverne est inactivée par la présence de caséum ou d'autres substances antagonistes ; or, suivant la quantité plus ou moins grande de germes vivant dans la cavité, on risque

de voir s'accélérer la croissance des souches résistantes si la concentration bactériostatique est insuffisante. Ce sont des faits de cet ordre que rapportent HOWARD et ses Collaborateurs (34) dans les statistiques suivantes :

84 % des malades atteints de tuberculose pulmonaire et présentant une excavation à la fin de leur traitement streptomyciné sont porteurs de bacilles résistants alors que ce phénomène ne s'observe que sur 4,9 % des malades atteints de tuberculose pulmonaire, non excavée, soumis à l'antibiotique.

BROCK (35), comme les précédents auteurs, mentionne une apparition rapide de souches streptomycino-résistantes dans les tuberculoses excavées, traitées par l'antibiotique et, de plus, il note que cette streptomycino-résistance atteint des taux plus élevés. D'après lui, il y aurait une corrélation possible entre le degré de drainage du foyer tuberculeux et l'apparition plus ou moins importante et rapide des souches streptomycino-résistantes ; en particulier, plus une cavité serait bien drainée, plus il y aurait de chances de voir une souche rester sensible en cours de traitement et, inversement, une cavité mal drainée deviendrait rapidement le siège de souches hautement résistantes. Ceci s'expliquerait par des facteurs anatomiques qui conditionneraient la pénétration de la streptomycine au sein du foyer tuberculeux et également par des facteurs biochimiques : une cavité bien drainée ne contient pas de caséum et la streptomycine peut agir ; une cavité mal drainée contient du caséum, la streptomycine est partiellement inactivée et cette inactivation favorise l'adaptation des bacilles tuberculeux à la streptomycine.

Pour le P.A.S. dont l'action clinique est beaucoup plus lente et beaucoup moins spectaculaire que celle de la streptomycine, l'on conçoit qu'il soit, à ce point de vue, difficile de donner des résultats analogues, relatifs

à une corrélation étroite des résultats cliniques et bactériologiques.

Contrairement à ces faits, tout le monde sait aujourd'hui que dans les lésions tuberculeuses où la vascularisation est bien conservée, où l'on trouve également une petite quantité de germes, les résultats cliniques sont satisfaisants et l'apparition des souches résistantes exceptionnelle ou, en tous cas, beaucoup plus rare que dans les tuberculoses pulmonaires fibro-caséeuses. C'est en particulier le cas pour les miliaires, pour les tuberculoses pulmonaires infiltratives diffuses.

Voulant à notre tour tenter de fournir une preuve mathématique à ces faits contrôlés cliniquement, nous avons pu étudier 90 cas pour lesquels un ou plusieurs tests à la streptomycine et au P.A.S. avaient été faits après un traitement par ces médicaments. Nous les avons divisés en deux classes : les cavitaires à des degrés divers mais toujours contrôlés par la tomographie et les non cavitaires comprenant toutes les formes micro-nodulaires et infiltratives jeunes. Malgré le nombre assez restreint de malades, nous avons jugé que les résultats pouvaient être publiés, car ils viennent appuyer les idées déjà émises ; nous avons trouvé les résultats suivants : 50 % des sujets porteurs de souches résistantes dans la première catégorie et 30 % dans la deuxième, d'une façon globale. Les résultats détaillés de ce travail sont condensés dans la deuxième partie du tableau II.

Sur ce tableau les différences sont surtout frappantes pour des doses de 20 à 40 gr. de streptomycine ; en ce qui concerne les malades ayant reçu des doses égales ou supérieures à 100 gr., il semble que l'importance du facteur durée du traitement se soit fait sentir et ait sensiblement influencé, à la fois les tuberculeux pulmonaires cavitaires et ceux présentant une tuberculose pulmonaire non excavée.

En dehors de ce rôle primordial de la forme de la lésion pulmonaire, son ancienneté va également influer sur l'activité des médications anti-tuberculeuses, donc sur le développement des souches résistantes. En effet, comme les cavernes, les lésions anciennes sont le siège d'un processus d'oblitération vasculaire avancé et ont tendance à s'entourer d'une paroi fibreuse épaisse empêchant l'apport nécessaire d'agents bactériostatiques. PARODI (36) signale que dans les formes fibreuses les tissus, pauvres en espaces péri-cellulaires, entravent leur diffusion normale. Inversement à un degré extrême, si le foyer bacillaire est totalement dépourvu de vascularisation, les médicaments ne peuvent atteindre les germes et exercer sur eux leur action sélective; ceci se traduit par la persistance de bacilles sensibles, l'absence d'accroissement notable des souches résistantes. Donc les souches isolées dans les crachats demeurent sensibles (SAENZ et CANETTI, (37) malgré une inefficacité thérapeutique absolue.

Enfin, la constatation des différences de sensibilté suivant les localisations de l'affection chez un même malade (E. BERNARD (38), FOUQUET et TEYSSIER (39), A. MEYER (40) a conduit à penser que le développement de la résistance variait également suivant les formes topographiques de la tuberculose. Des facteurs tissulaires locaux, tels que la différence de perméabilité à l'antibiotique ou leurs propriétés biochimiques, interviennent d'une manière encore mal précisée.

E. BERNARD (38) signale des exemples de sensibilité inégale chez un même malade suivant les foyers. Il a obtenu, par exemple par un test de sensibilité pratiqué sur des crachats un degré de résistance inférieur à celui obtenu chez ce même malade par l'examen de son liquide pleural et du pus d'abcès froid. Inversement, il a relevé des cas où sur un même sujet, avec la même méthode, les taux de sensibilité des crachats et du liquide céphalo-

rachidien différaient. D'après lui, les foyers de multiplication bacillaire active, les collections purulentes, les cavités aux multiples recessus, entraînent rapidement l'apparition de souches résistantes et, à l'inverse, les lésions pauvres en B. K. lentement évolutives, telles que nodules des tuberculoses hématogènes ou des méningites ne deviennent que rarement le siège de souches résistantes. Des constatations analogues ont été faites par BARIETY (41).

A son tour, DADDI (42), dans les examens post-mortem de tuberculeux traités par la streptomycine, n'a mis en évidence que peu de bacilles tuberculeux. Etudiant les variations de sensibilité dans les divers organes prélevés, il trouve le maximum de résistance dans la sécrétion endocavitaire, le pus pleural ; le foie, la rate et les reins contiennent des souches ayant une résistance moins marquée.

Regroupant ces trois facteurs anatomo-cliniques, COLETSOS (43) a donné une représentation schématique de l'action de la streptomycine et de l'installation de la résistance dans la tuberculose pulmonaire qui nous intéresse plus directement, dont voici le résumé :

— lésions tuberculeuses congestives telles que : poussées périfocales, épituberculose, ulcérations tuberculeuses des muqueuses, tuberculose miliaire pure sans émissions bacillaires = apparition de souches streptomycino-résistantes très tardive ou indécelable.

— caverne tuberculeuse très récente, bien drainée, nodules tuberculeux récents sans caséification = apparition progressive de souches résistantes.

— caverne, mal drainée, avec niveau liquide, nodules en voie de caséification = apparition rapide des souches résistantes.

— caverne bien drainée, sans fibrose péricavitaire = apparition lente des souches résistantes.

— caverne ancienne fibreuse où la streptomycine ne pénètre absolument pas = conservation de la sensibilité bactériologique contrastant avec l'inefficacité du traitement.

III. - Contagion par Malade Résistant et Sélection dans le Temps des Souches

Nous avons, jusqu'à présent, analysé les facteurs qui occasionnent la sélection des souches de bacilles tuberculeux streptomycino-résistantes, en comparant les données de nos statistiques personnelles avec celles de différents auteurs. En somme, les éléments que nous avons envisagés, procèdent tous du même mécanisme : les souches résistantes apparaissent, chez un sujet initialement porteur de souches sensibles, au cours d'un traitement de streptomycine ou au P.A.S. On sait, par ailleurs, et depuis plusieurs années, comme l'ont montré Feldman, Karlson et leurs Collaborateurs, que la résistance des bacilles tuberculeux à la streptomycine ou au P.A.S., une fois acquise, semble demeurer et constituer un caractère véritablement permanent. Ces auteurs l'ont démontré expérimentalement par passage de souches résistantes sur des milieux ou sur des cobayes qui n'étaient exposés à aucun agent thérapeutique ; au cours de ces différents passages, la résistance de la souche demeurait inchangée. Dès lors, on pouvait se demander si un sujet expectorant des bacilles tuberculeux streptomycino-résistants ou P.A.S. résistants, n'allait pas être une source de contagion de tuberculoses d'emblée au-dessus des ressources de la thérapeutique par la streptomycine ou le P.A.S.

La sélection des souches bactériennes sous l'influence du traitement par les antibiotiques, est un phénomène

déjà bien connu, et tout particulièrement pour le staphylocoque vis-à-vis de la pénicilline.

Nous relevons à ce sujet, dans une très récente étude américaine de C. CHANDLER, V. DAVIDSON, P. LONG et Jacques MONNIER (44) les taux fournis par MARY BARBER. Cette dernière testant des souches de staphylocoques prélevées dans un même hôpital, en 1946, 1947 et 1949, trouve les pourcentages suivants de staphylocoques résistants à la pénicilline :

— 12,5 % en 1946,

— 38 % en 1947,

— et plus de 50 % en 1949.

Cette statistique démontre ainsi l'augmentation très rapide des souches résistantes.

Les auteurs de l'article donnent à peu près les mêmes chiffres : sur 50 souches de staphylocoques pathogènes isolés :

— 52 % se sont révélés résistants en 1951, alors qu'en 1945 sur 115 souches testées, seulement 16 souches, soit 13,9 % étaient pénicillino-résistantes.

A leur tour, MARTIN et SUREAU ont fourni les mêmes pourcentages que nous avons relevés dans un article d'ANDRIEU et ses Collaborateurs (45).

— Novembre 1947 à Janvier 1949 :

12,5 % des souches de staphylocoques isolées étaient des souches résistantes.

— Janvier 1949 à Novembre 1949 :

54 % des souches étaient résistantes.

Il était dès lors intéressant de rechercher si ce phénomène se produisait aussi avec la streptomycine et avec le P.A.S. : pour étudier en détail ce problème, nous nous sommes attachés à examiner la sensibilité des sou-

ches de bacilles tuberculeux isolés en 1951 de tuberculeux pulmonaires n'ayant jamais reçu de streptomycine ou de P.A.S., et à comparer les résultats de cette étude, avec ceux qui avaient été obtenus par KARLSON, DELAUDE et NEEDHAM (15) au cours des années 1946, 1947 et 1948.

Les résultats de cette comparaison, sont condensés dans le tableau n° III et il semble bien, d'après ce tableau, que les tuberculoses streptomycino-résistantes d'emblée ont fait leur apparition, tant sur le plan bactériologique que sur le plan clinique. Pour la streptomycino-résistance par exemple, sur 551 souches isolées en 1946, 1947 et 1948 de malades n'ayant jamais reçu d'antibiotique, 551 étaient sensibles. Sur 52 souches isolées en 1951(1), de malades présentant les mêmes conditions : 12 soit 23 % sont résistantes.

En ce qui concerne la P.A.S. résistance, en 1947-1948, sur 73 souches étudiées, toutes étaient sensibles.

En 1951, 5 sur 50, soit 10 % sont résistantes.

Ces chiffres observés en 1951, c'est-à-dire après 3 ou 4 ans d'emploi abusif et souvent peu judicieux du P.A.S. et de la streptomycine, paraissent bien confirmer le phénomène de sélection dans le temps des souches de bacilles tuberculeux résistantes à ces médicaments. Les conséquences particulièrement graves de ces constatations, n'ont pas besoin d'être soulignées.

(1) Il est intéressant de noter que sur plusieurs centaines de souches de bacilles tuberculeux examinées au Centre Hospitalier Régional de Toulouse, 52 seulement appartenaient à des malades n'ayant jamais reçu de streptomycine ni de P.A.S.

TABLEAU III

Sélection dans le temps des souches de bacilles tuberculeux résistants a la streptomycine, au P.A.S., ou simultanément a ces deux médicaments

	Dates	Nombre des Souches étudiées	Nombre des Souches Résistantes à 20 γ	Pourcentage des Souches Résistantes
Sensibilité à la streptomycine des Souches de B. K. isolées chez des tuberculeux pulmonaires, jamais traités par l'antibiotique.	1946 1947 1948	551	0	0 %
	1951	52	12	23 %
Sensibilité au Na. P.A.S. des Souches de B. K. isolées chez des tuberculeux pulmonaires jamais traités par ce médicament.	1947 1948	73	0	0 %
	1951	50	5	10 %

Il est intéressant de noter que, parmi les souches étudiées en 1951, toujours isolées de malades n'ayant reçu ni streptomycine, ni P.A.S., quatre souches sont résistantes à la fois à la streptomycine et au P.A.S.

De plus, ces résultats nous contraignent à remettre en question, le problème de la surinfection exogène qui doit être incriminée dans les cas, rares il est vrai, où l'on est assuré que le sujet a fait sa primo-infection avant l'ère de la streptomycine (46).

C'est probablement le cas de 8 de nos 12 sujets streptomycino-résistants d'emblée, et c'est très vraisemblablement le cas pour une employée du Centre Régional de Phtisiologie dont on trouvera dans notre travail l'observation (observation n° 3), qui, ayant fait sa primo-infection il y a 15 ans, présente une tuberculose fibro-caséeuse évolutive encore à son début, mais bactériologiquement et cliniquement streptomycino-résistante.

L'étude détaillée de ces 12 observations et leur incidence sur la conception du mécanisme de la phtisiogenèse, fera d'ailleurs l'objet d'un travail ultérieur.

Ces phénomènes de propagation des souches résistantes, ne sont pas tellement étonnants si l'on considère la densité de la population française et surtout l'usage souvent inconsidéré qui est fait de la streptomycine (1), surtout en clientèle de ville mais parfois même dans certains services hospitaliers et enfin le nombre de tuberculeux n'observant aucune prudence prophylactique.

(1) Il aurait été consommé en France, depuis 1947, 12 tonnes 5 environ par an, de streptomycine.

CHAPITRE III

MOYENS DE PREVENTION DE L'ADAPTATION

Après avoir analysé les différents facteurs qui influencent l'adaptation des souches de bacilles tuberculeux à certains agents thérapeutiques, il paraît logique d'envisager maintenant les moyens susceptibles de retarder ou d'éviter cette adaptation. En particulier, nous examinerons d'abord les indications thérapeutiques vis-à-vis de certaines formes de tuberculose, et ensuite les modalités du traitement susceptibles de retarder ou d'éviter l'apparition de souches adaptées.

I. - Indications thérapeutiques

Ce n'est pas le but de notre étude d'envisager ici les indications des agents anti-bactériens dans toutes les formes de la maladie tuberculeuse. Nous nous bornerons à discuter succinctement les indications de la streptomycine dans la tuberculose pulmonaire. Les avis sont d'ailleurs très partagés, en ce qui concerne l'opportunité de l'antibiotique, le moment où il doit être mis en œuvre, la durée du traitement, etc...

Il existe évidemment des cas où tous les auteurs sont d'accord ; c'est par exemple celui des miliaires pulmonaires, des formes broncho-pneumoniques aiguës, des

formes pneumoniques, et en général des poussées évolutives aiguës de la maladie, sans excavation ou avec excavation à leur début.

La tuberculose fibro-caséeuse chronique pose des problèmes beaucoup plus complexes puisque c'est dans cette forme que les résultats cliniques des agents antibactériens sont les moins spectaculaires et que c'est également dans cette forme que les dangers bactériologiques sont les plus importants.

Les opinions sont d'ailleurs très divergentes à ce sujet. Certains auteurs, MATTEI (47), soumettent la plupart des malades porteurs de tuberculose fibro-caséeuse, à un traitement streptomyciné intensif et de longue durée. D'autre, au contraire (48, 49, 50), sont beaucoup plus réservés ; ils sont partisans d'associer les effets d'une cure réduite par l'antibiotique à ceux de la collapsothérapie. En particulier, en face d'une tuberculose pulmonaire fibro-caséeuse, E. BERNARD conseille de n'entreprendre le traitement par l'antibiotique que si le pneumothorax médical, a pu être réalisé ; au contraire, si celui-ci a été impossible, on réservera les agents antibactériens pour l'heure où une collapsothérapie chirurgicale sera pratiquée.

En réalité, il ne s'agit-là que de schémas et il semble qu'une attitude intermédiaire, envisageant les données cliniques et radiologiques afférentes à chaque malade, puisse être adoptée. C'est ainsi que, dans plusieurs cas, nous avons été impressionnés par la simplicité et l'efficacité de pneumothorax intra-pleuraux mis en œuvre au 15e jour environ d'une cure streptomycinée ayant une durée de 20-25 jours seulement. Dans certains cas également, en face de formes bilatérales nodulaires, présentant toutefois des excavations fraîches, il nous a paru utile d'entreprendre un traitement antibactérien, à la fin duquel un bilan tomographique précisait les

lésions résiduelles, en fonction desquelles des mesures collapsothérapiques précises pouvaient être envisagées.

Comme nous le voyons, les indications des traitements antibactériens en tuberculose pulmonaire fibro-caséeuse doivent être adaptées avec minutie, à chaque cas clinique, avec une double préoccupation :

a) faire bénéficier les malades du maximum des possibilités des moyens thérapeutiques actuels,

b) éviter les dangers bactériologiques du traitement par les agents antibactériens, qui priveraient ultérieurement les malades des bénéfices des antibiotiques.

Nous verrons dans le chapitre suivant que certaines modalités de la conduite du traitement semblent permettre dans beaucoup de cas, de réaliser l'une et l'autre de ces propositions.

II. - Conduite du traitement

En tuberculose pulmonaire, plusieurs moyens rapportés par Baudot et Delaude (23) ont été préconisés, pour faire bénéficier les malades des bienfaits de la thérapeutique antibactérienne, tout en essayant d'en prévenir les inconvénients. Ces moyens sont au nombre de 3, nous les envisagerons successivement :

1° *Cures courtes de streptomycine :*

Les diverses statistiques étudiées dans le chapitre précédent apportent une preuve mathématique de l'influence directe de la prolongation du traitement sur l'apparition des souches résistantes. Comme nous l'avons déjà mentionné, Robert O Canada démontre par la brusque élévation du pourcentage des souches résistantes entre le 2e et le 3e mois de traitement, l'intérêt des cures courtes. Paul C. Bruce (51) préconise des séries de streptomycine de 30 à 45 jours qui entraînent moins

fréquemment l'apparition des souches streptomycino-résistantes tout en produisant des effets thérapeutiques sensiblement égaux à ceux obtenus avec des traitements plus prolongés. Mais il souligne l'importance de l'association avec un repos strict au lit, pour obtenir le maximum de l'efficacité de l'antibiotique.

Cependant MATTEI (47) reproche à la crainte « injustifiée » de la streptomycino-résistance, les échecs du traitement : il estime que, si la streptomycine est correctement associée à des thérapeutiques sur le plan local et général, la résistance ne s'établit pas, même pour des doses dépassant 150 gr.

En ce qui nous concerne, les observations journalières nous ont rendu plus prudents et la dose administrée à chaque série, ne dépasse en général pas 21 gr. à raison de 1 gr. par jour. Le traitement est évidemment renouvelé, suivant les résultats du bilan clinique et bactériologique obtenus en fin de série.

2° *Administration intermittente de streptomycine :*

Le principe de l'administration intermittente des antibiotiques est basé sur une série d'expériences de laboratoire et sur de nombreuses observations cliniques.

Sachant que la multiplication des B. K. in vitro est relativement lente, on pouvait penser que l'action bactériostatique de la streptomycine était susceptible de se poursuivre alors même que la streptomycinémie a pratiquement disparu ; par exemple des cobayes traités une semaine sur deux, présentent une amélioration biologique et histologique comparable à celle d'animaux traités régulièrement tous les jours, pourvu que la dose totale administrée soit la même.

Sur le plan clinique ce même principe a été appliqué par les Américains : LYNN A. JAMES (52) en premier

lieu, se basant sur 97 cas traités avec 1 ou 2 grammes de streptomycine tous les 3 jours, enregistre les mêmes résultats que ceux obtenus avec cette dose administrée quotidiennement, soit : 75,3 % d'amélioration. Or, après 126 jours de traitement, le pourcentage de sujets porteurs de souches résistantes est de 31,7 % contre 69 % dans un lot de malades recevant chaque jour ce médicament.

A son tour, Carl W. TEMPEL et ses Collaborateurs (53) comparent l'efficacité du médicament et le pourcentage de malades porteurs de souches résistantes chez 283 malades divisés en quatre groupes, chaque groupe traité durant 120 jours suivant un mode différent :

— Un premier lot de malades reçoit la streptomycine seule quotidiennement, à la dose de 1 ou 2 gr.

—Un deuxième lot reçoit du P.A.S. seul quotidiennement à la dose de 12 gr.

— Un troisième lot reçoit la streptomycine seule d'une façon discontinue : 1 à 2 gr. tous les 3 jours.

— Un quatrième lot enfin, reçoit la streptomycine administrée d'une manière discontinue, mais associée au P.A.S. administrée quotidiennement.

La rapidité d'apparition des souches bacillaires résistantes est variable suivant les groupes. Elles apparaissent plus rapidement chez les malades traités avec la streptomycine seule quotidiennement que chez ceux traités avec la streptomycine seule mais d'une façon discontinue.

De même le pourcentage de malades porteurs de souches résistantes. est nettement en faveur du traitement discontinu par la streptomycine puisque au bout de 120 jours :

— parmi les malades du premier groupe, 75,9 % sont porteurs de souches streptomycino-résistantes, tandis que parmi les malades du troisième groupe 33 %

seulement sont porteurs de souches streptomycino-résistantes.

Le régime discontinu permet une nette prolongation du laps de temps au bout duquel apparaissent les souches résistantes et cependant assure une efficacité clinique comparable, d'après ces auteurs, avec l'administration quotidienne de ces médicaments. On comprend cependant, les réticences du clinicien en face d'une telle thérapeutique, alors qu'il est animé du désir légitime de frapper fort et vite dans les formes sévères de l'affection.

La troisième modalité de traitement que nous allons envisager à présent, peut sans doute, répondre à cette préoccupation tout en retardant ou en évitant même, parfois, l'apparition de bacilles tuberculeux résistants à la streptomycine ou au P.A.S.

3° *Chimiothérapie Associée :*

Il est généralement admis que dans une flore microbienne quelle qu'elle soit, il existe quelques rares individus adaptables à un médicament donné : ces individus susceptibles de s'adapter à un médicament sont sensibles à un autre médicament, le phénomène de la résistance acquise étant électif comme nous le savons. On comprend donc aisément que l'administration simultanée de deux médicaments réduit considérablement au sein d'une population bactérienne, le nombre des individus susceptibles d'adaptation.

Ainsi il semble que l'on doive retirer de cette association, un double avantage :

— une activité thérapeutique accrue,

— une apparition retardée, sinon évitée, des souches résistantes à chacune des deux médications ou simultanément aux deux,

Différents modes d'associations médicamenteuses ont été étudiés par de nombreux auteurs, à la fois expérimentalement et sur le plan clinique :

— Expérimentalement, MIDDLEBROOCK, YEGIAN, faisant des cultures de B. K. sur un milieu contenant un mélange de streptomycine et de sulfones, obtinrent difficilement des colonies. GRAESSLE fit la même expérience avec un mélange de streptomycine et de P.A.S. In vivo SMITH et MAC CLOSKY, injectant à des cobayes de la streptomycine associée à des sulfones, trouvèrent à l'autopsie des lésions 4 fois moins volumineuses que dans un lot n'ayant reçu que de la streptomycine. FELDMAN et KARLSON les premiers, MOESCHLIN et SCHREINER à leur tour, reprirent l'expérience pour la streptomycine et le P.A.S. Récemment, FOUQUET, TEYSSIER et RIST (54) signalent la similitude des résultats expérimentaux et cliniques obtenus par l'association streptomycine-sulfones, qui sont toujours supérieurs à ceux obtenus par l'un ou l'autre agent prescrit séparément.

— Sur le plan clinique, il apparaissait donc logique d'appliquer les mêmes principes, toujours dans le but d'obtenir des effets thérapeutiques accrus, et surtout de retarder le développement des souches résistantes.

Dans ces différentes associations proposées, la streptomycine est généralement l'élément de base, car son pouvoir bactériostatique est nettement supérieur aux autres substances antibacillaires : acide para-amino-salicylique-sulfones-T B^1 (thiosemicarbazones). Néanmoins, quelle que soit la combinaison envisagée, il convient de signaler l'importance extrême des modalités d'association, comme nos résultats tendent à le prouver. Il y a certains écueils à éviter :

1° L'administration successive de deux médicaments. DELAUDE (17) rapporte à ce sujet, l'observation de

malades traités successivement par la streptomycine et par le P.A.S., dont les bacilles tuberculeux étaient devenus, d'abord streptomycino-résistants, et ensuite résistants à ces deux médicaments.

2° L'association relative des deux médications. Nous verrons en effet, par la suite, que les malades qui ont ingéré d'une façon seulement irrégulière du P.A.S., au cours de leur traitement streptomyciné, n'ont pratiquement pas été protégés contre l'apparition des souches streptomycino-résistantes. Nous verrons qu'au contraire, ceux qui ont observé rigoureusement cette association, du premier au dernier jour d'un traitement antibactérien, ont été considérablement protégés contre ce phénomène.

En tenant compte de ces principes, les divers modes d'association paraissent avoir des effets sensiblement équivalents. Toutefois, les associations streptomycine-sulfones et streptomycine-T B^1 ayant été utilisés sur un échelon relativement réduit, en raison de la toxicité des sulfones et du T B^1, il est difficile à l'heure actuelle, de comparer les résultats cliniques donnés par ces deux combinaisons, avec ceux observés au cours de l'association streptomycine-P.A.S.

Cependant, les bienfaits de l'adjonction à la streptomycine de sulfones, ont été étudiés par plusieurs auteurs (54 à 56). Sur le plan clinique, E. BERNARD et ses Collaborateurs (57), rapportent des preuves de l'abaissement du risque de streptomycino-résistance sous l'action conjuguée streptomycine-sulfones. Ils comparent les résultats de deux lots de 50 malades, les uns n'ayant reçu que la streptomycine, les autres ayant été soumis au traitement mixte. Le pourcentage des sujets porteurs de souches résistantes à 10 γ dans les deux groupes pour un temps donné est le suivant :

— 42 jours : 78 % des malades sont porteurs de souches résistantes dans le premier groupe contre 38 % dans le deuxième groupe,
— après 70 jours : 91 % contre 51 %,
— après 120 jours : 90,6 % contre 48,5 %.

Mais si cette association est efficace, elle nécessite cependant une surveillance hématologique régulière car elle entraîne une anémie légère et hypochrome (Méthémoglobinémie).

C'est pourquoi, l'association streptomycine et P.A.S. apparaît encore comme l'arme de choix dans le traitement de la tuberculose. Les premiers auteurs ayant montré la valeur de cette combinaison sont : KARLSON et ses Collaborateurs (58). Effectuant des tests de sensibilité à la streptomycine et au P.A.S. chez 10 malades, recevant à la fois streptomycine-P.A.S.-promine, au bout de 120 jours environ, ils n'ont trouvé qu'un seul malade porteur de souches streptomycino-résistantes et un autre porteur de souches résistantes au P.A.S. De nombreux auteurs ont repris, par la suite, cette étude.

TUCKER, en Amérique, rapporte des résultats analogues. CARL W. TEMPEL (53) et ses Collaborateurs étudiant plus récemment différents modes d'administration de la streptomycine, trouvent que lorsqu'elle est associée au P.A.S., aucun cas de résistance n'est noté sur 95 malades traités pendant 120 jours, alors que sur 66 malades soumis exclusivement à la streptomycine pendant la même période, il y en avait 75,9 % porteurs de souches résistantes. C'est pourquoi ils préconisent l'administration intermittente de streptomycine tous les trois jours associée au P.A.S. d'une façon continue.

Enfin dernièrement, une publication américaine (59) compare les résultats obtenus par l'administration de Dihydrostreptomycine, seule ou associée au P.A.S. : on note ainsi que sur 103 malades à la 27e semaine de trai-

tement, 43 % avaient une culture négative contre 33 % du groupe sans P.A.S. ; sur les malades restés bacillifères à cette date, on compte 36 % de sujets porteurs de souches sensibles dans le premier groupe, contre 13 % seulement dans le deuxième. BAUDOT et DELAUDE (23) estiment que cette technique donne le plus de satisfaction et qu' « elle mériterait d'être employée sur une plus grande échelle ».

Dans le but d'appuyer l'opinion émise par ces auteurs et d'apporter une preuve mathématique grâce à trois ans de recul, nous avons étudié parallèlement les taux de résistance de souches provenant de 110 malades, les uns ayant été soumis à l'action jumelée des deux médicaments, les autres pour lesquels l'association a été incorrectement faite ou même inexistante.

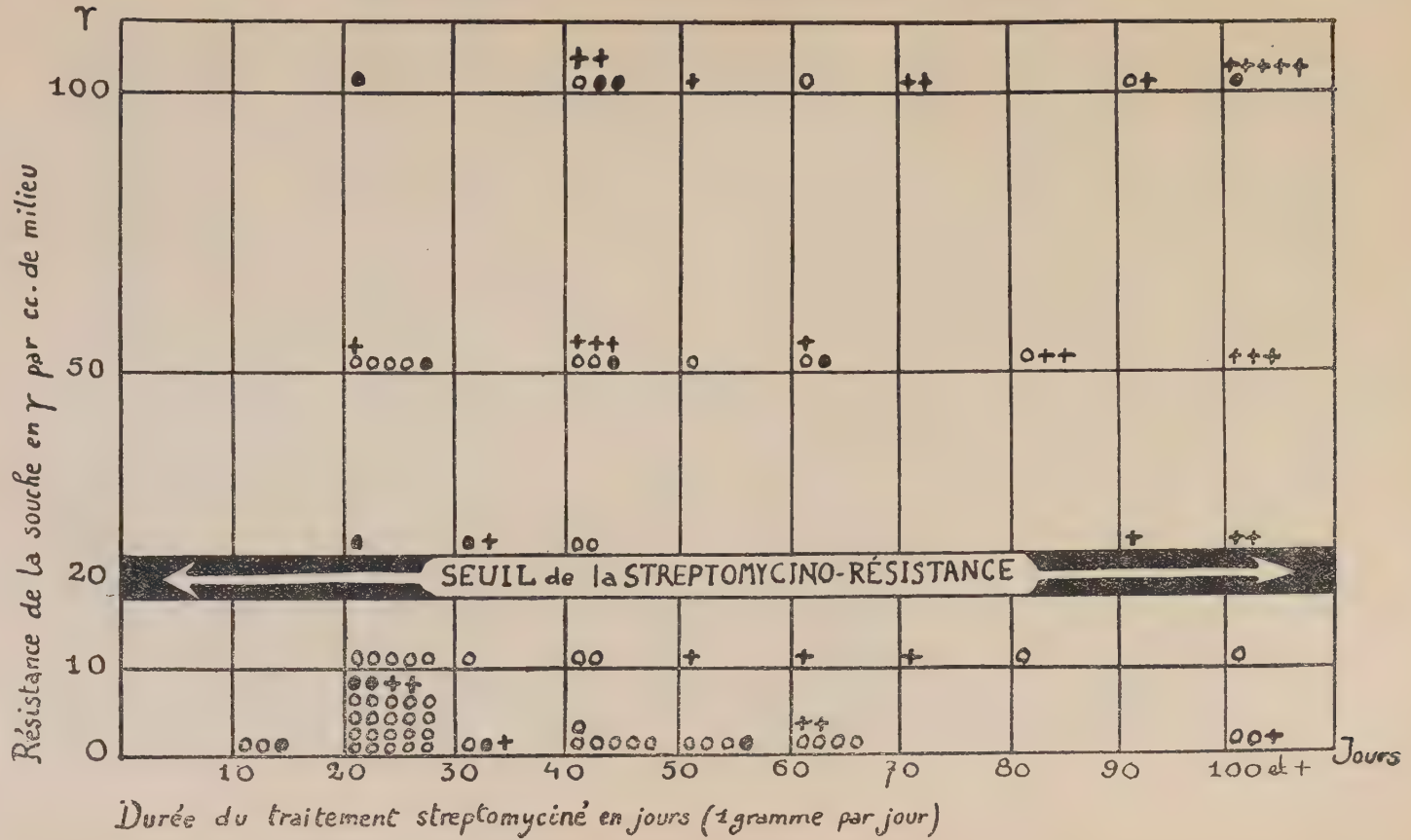
Le détail de cette expérience est schématisée dans le tableau IV : nous voyons que les souches les plus résistantes proviennent en grande majorité de malades ayant été traités alternativement par les deux agents bactériostatiques ou par un seul. Ceci est surtout remarquable dans les dernières colonnes du tableau : nous notons, en effet, que dans le groupe ayant reçu 100 gr. et plus de streptomycine, tous les sujets porteurs de souches sensibles représentent des malades traités par une association correcte d'antibiotiques, et que les malades, chez qui cette association n'a pas été strictement faite ou même a été inexistante, sont tous porteurs de souches streptomycino-résistantes, sauf un.

Récemment, DUROUX et COLETSOS (60), ont enregistré, grâce à l'adjonction de perfusions courtes de P.A.S. à la streptomycine, des résultats supérieurs à ceux obtenus avec l'absorption buccale : cette méthode réduirait de 95 %, le risque d'apparition de souches streptomycino-résistantes et rendrait négligeable le risque de P.A.S.-résistance.

TABLEAU IV

Influence de l'association streptomycine P.A.S. sur l'apparition des souches streptomycino-résistantes

(Etude comparative sur 1 —0 tuberculeux pulmonaires divisés en trois groupes



o Malades ayant ingéré 10 grammes de P.A.S. au moins par jour, du premier au dernier jour du traitement streptomycine

\+ Malades n'ayant pris du P.A.S. que d'une façon irrégulière.

● Malades ayant reçu de la streptomycine non associée au P.A.S.

Or, DELAUDE a constaté, que si l'association streptomycine-P.A.S. retarde le développement des souches streptomycino-résistantes, elle présente également l'avantage de diminuer les chances d'apparition des souches P.A.S.-résistantes. En effet, sur un groupe de 8 malades ayant reçu des doses sensiblement égales de P.A.S., 4 seulement absorbaient ce médicament seul, alors que les 4 autres recevaient simultanément de la streptomycine. Sur les 4 premiers malades, 3 devinrent porteurs de souches résistantes au P.A.S., alors qu'aucun des 4 autres ne le devint.

Notre expérience personnelle à ce sujet ne peut apporter de preuve concluante. En effet, chez la plupart des malades ayant reçu de la streptomycine associée d'une manière stricte au P.A.S., le P.A.S. a été poursuivi seul, pendant un temps prolongé durant lequel l'on a vu apparaître alors des souches résistantes au P.A.S.

C'est dans des cas semblables, présentant un risque bactériologique, car le P.A.S. continue d'être administré seul après l'arrêt d'un traitement streptomyciné, qu'il paraît prudent de recourir à l'association P.A.S.-sulfones, préconisée par RIST et VERAN (61). Comme pour la streptomycine, cette association diminue de moitié le risque d'apparition de souches P.A.S.-résistantes.

En résumé, la supériorité de l'association streptomycine-P.A.S. nous semble évidente sur le plan clinique et bactériologique. Son efficacité est considérable, tant sur l'évolution des lésions que sur le retard d'apparition des souches résistantes à ces deux produits. Mais les deux autres moyens envisagés (cures courtes et administration discontinue) ne sont pas négligeables.

Toutefois il ne faudrait pas croire que l'efficacité de cette association obéit à une règle mathématique, puisque chez certains malades, objets d'un travail ultérieur, pour lesquels l'association a été correctement faite, nous avons trouvé des souches résistantes aux deux médicaments. (Observation II).

OBSERVATION I

M. D... (Charles), 20 ans, présente une lobite supérieure droite avec ensemencement contro-latéral à type d'infiltrat non homogène.

Nous analyserons chez lui les modalités du traitement, les résultats bactériologiques et les résultats cliniques :

En septembre 1950, il reçoit :

21 gr. de streptomycine en 21 jours, associés à l'ingestion quotidienne de 15 gr. de P.A.S. poursuivie pendant 3 mois environ.

A la fin de ce traitement, la streptomycino-sensibilité de la souche persiste à 1 γ, ce qui n'a rien d'étonnant puisque la streptomycine a parfaitement été associée au P.A.S. ; par contre une P.A.S. résistance à 3,2 mgr par 100 cc de milieu est apparue, ce qui ne nous surprend pas non plus, puisque l'ingestion de P.A.S. non associé, a été poursuivie pendant assez longtemps.

En janvier et en mai 1951, le malade reçoit respectivement : 30 et 21 gr. de streptomycine non associée au P.A.S., la souche de bacilles tuberculeux étant streptomycino-sensible et P.A.S. résistante. Au cours de ce traitement, comme en septembre 1950, on constate une amélioration clinique considérable.

Cette amélioration incite, en juillet 1951, à reprendre une cure de streptomycine de 21 gr. Contrairement aux cures précédentes, celle-ci n'apporte aucune amélioration clinique. Ce fait est bientôt expliqué par les résultats des tests de sensibilité qui avaient été pratiqués en juin et qui montrent qu'à la suite des deux séries de streptomycine faites en janvier et en mai, la souche était devenue, non seulement P.A.S. résistante, mais également streptomycino-résistante.

Cette observation est instructive à plusieurs points de vue :

1° Elle permet de constater un parallélisme étroit entre les résultats bactériologiques et les résultats cliniques.

2° Elle permet de vérifier les règles générales de l'apparition des bacilles tuberculeux résistants aux agents anti-bactériens, en particulier l'efficacité de l'association streptomycine-P.A.S. au cours du traitement fait en septembre 1950, les dangers de la cure prolongée de P.A.S.

seul en septembre, octobre et novembre 1950 et les dangers également de la streptomycine administrée isolément en janvier et en mai 1951.

OBSERVATION II

O... (Antoine), 41 ans, est porteur d'une lobite supérieure droite excavée et des infiltrations contro-latérales également excavées.

Avant son hospitalisation, il reçoit : 60 gr. de streptomycine associée à l'ingestion de 1.300 gr. de P.A.S. environ. A la suite de ce traitement, l'examen de la souche de bacilles tuberculeux dont il est porteur, fournit les résultats suivants :

— Streptomycino-sensibilité : 1 γ.

— P.A.S.-sensibilité : 0,006 mgr. par 100 cc de milieu.

On entreprend alors une nouvelle cure de 42 gr. de streptomycine associée à 1.200 gr. de P.A.S. Cette fois cependant, les résultats cliniques ne sont pas satisfaisants et un nouvel examen de la souche en mai 1951, montre qu'une résistance double s'est installée en cours de traitement puisqu'on obtient les résultats suivants :

— Streptomycino-résistance : 50 γ.

— P.A.S.-résistance : 3,2 mgr. de Na P.A.S. par 100 cc de milieu.

OBSERVATION III

C... M. est une personne attachée au Centre de Phtisiologie de Toulouse depuis plusieurs années déjà, où son travail l'oblige à être en contact permanent avec des tuberculeux bacillifères. Elle a déjà présenté une primo-infection constatée cliniquement et radiologiquement, en 1936. Une tuberculose pulmonaire excavée s'est déclarée chez cette malade en juillet 1951.

Un test de sensibilité à la streptomycine a été alors fait, avant tout traitement par les antibiotiques ; il a révélé l'existence de souches bacillaires résistantes à 50 γ par cc de streptomycine. En effet, un traitement par la streptomycine a été entrepris par la suite sans apporter des résultats cliniques appréciables.

Cette malade présente donc une tuberculose tertiaire, à germes d'emblée streptomycino-résistants. Or, une primo-infection patente a été faite bien avant l'ère de la streptomycine.

CONCLUSIONS

Après avoir vérifié certaines données classiques concernant l'apparition des souches de Bacilles Tuberculeux résistant à la Streptomycine, au P.A.S., ou simultanément à ces deux médications, notre travail apporte plusieurs données nouvelles :

1° Une preuve statistique sur l'efficacité de l'association Streptomycine-P.A.S. en ce qui concerne la diminution considérable des chances de streptomycino-résistance, pourvu que cette association soit rigoureusement pratiquée et en particulier, que le P.A.S. soit ingéré à la dose quotidienne de 10 à 12 grammes du premier au dernier jour du traitement streptomyciné.

2° La possibilité, très rare il est vrai, d'apparition de souches à la fois P.A.S. et streptomycino-résistantes chez des malades soumis à l'association même correcte de ces deux médicaments.

3° La multiplication des souches de Bacilles Tuberculeux streptomycino-résistants, P.A.S.-résistants ou résistant simultanément aux deux médicaments, ayant déjà permis d'observer dans notre région de nouvelles formes de tuberculose qui se trouvent au-dessus des ressources de la thérapeutique par les agents antibactériens connus à l'heure actuelle.

Vu : *Le Président de la Thèse :*
J. TAPIÉ.

Vu : *Le Doyen :*
Pour le Doyen : l'Assesseur,
BRUSTIER

Vu et permis d'imprimer
Toulouse, le 22 Octobre 1951

Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université :
DOTTIN.

BIBLIOGRAPHIE

1. COLETSOS, BOISVERT. — Appréciation rapide de la streptomycino-résistance par la primo-culture des produits bacillifères ensemencés sur milieu solides streptomycinés par contact. *Rev. de la Tuberculose*, 13, p. 334, 1949.
2. BRETEY, COLETSOS et BOISVERT. — *Annales de l'Institut Pasteur*, 76, 188, 1949.
3. HAUDUROY et ROSSET. — Nouvelle méthode de titration de la Streptomycino-sensibilité ou de la Streptomycino-résistance du bacille tuberculeux. *Revue de la Tuberculose*, 12, 834, 1948.
4. BARIÉTY et VITTOZ. — *Compte rendu de la Société de Biologie*, séance du 8 octobre 1949.
5. PRYCE. — Sputum film cultures of Tubercle bacilli. A method for the early observation of growth. *Journ. of Path. and Bact.*, 53, 327, 1941.
6. Etienne BERNARD et KREIS. — La méthode de culture sur lames du bacille de Koch. Son intérêt pour la recherche de la streptomycino-résistance. *Rev. de la Tuberculose*, 13, 124, 1949.
7. Etienne BERNARD et KREIS. — La sensibilité à la streptomycine du bacille tuberculeux étudiée par la microculture sur lames dans le sang des malades en traitement. *Rev. de la Tuberculose*, 13, 737, 1949.

8. DUBOS, GARDNER, MIDDLEBROCK. — *Amer. Revue of Tuberculosis*, 4, 334, 1947.

9. BENDA (R.), URQUIA (D.). — Mesure rapide de la streptomycino-résistance des bacilles tuberculeux. *Presse Médicale*, 22 juillet 1950.

10. SIDNEY BERNSTEIN, Elisabeth M. BRADLEY, E.M. MEDLAR and W. STEENKEN. — Comparaison of a liquid and a solid medium method for detection of streptomycin résistant Mycobacterium Tuberculosis. *Amer. Rev. of Tuberculosis*, 62, 101, juillet 1950.

11. J.H. ROBINSON, M.M. CUMMINGS and R.A. PATNODE. — Comparaison of two solid media for testing sensitivity to streptomycin. *Amer. Rev. Tub.* 62, 484, novembre 1950.

12. DUNNER, OLIVER, J. WALLACE. — Individual colony studies in streptomycino-résistance patients. *Minutes of the Sixth Streptomycin Conference.*

13. COURMONT. — La Streptomycino-résistance du Bacille de Koch. *Soc. Méd. des Hôp. de Lyon*, février 1949.

14. KARLSON, NEEDHAM. — Determination of streptomycin sensitivity of tubercle bacilli by use of egg-yolk agar medium. *Proc. Staff Meeting Mayo Clinic.*, 23, 401-408, septembre 1948.

15. KARLSON, DELAUDE, NEEDHAM. — L'emploi de la gélose au jaune d'œuf pour la mise en évidence des bacilles tuberculeux résistant à la streptomycine et à l'acide para-amino-salicylique. *Annales de l'Institut Pasteur*, janvier 1950.

16. Ch. COLWELL, G. PITNER, M. MORAVEC. — The significance of Results of in vitro drug-sensitivity test with Mycobacterium Tuberculosis. *Amer. Rev. of Tub.*, juin 1951.

17. Delaude. — Contribution à l'étude des bacilles tuberculeux résistant à la Streptomycine et au P. A. S. *Thèse de Médecine*, Toulouse, 1950.

18. Canetti et Saenz. — Sur l'apparition tardive de variantes bacillaires résistantes au cours du titrage de la streptomycino-sensibilité du bacille tuberculeux. *Annales de l'Institut Pasteur*, novembre 1949.

19. Gernez-Rieux, Breton, Sevin, M^lle^ Chenet. — Recherche de la streptomycino-résistance du Bacille de Koch chez 120 sujets atteints de tuberculose pulmonaire et traités par la streptomycine. *Rev. de la Tuberculose, Sté franç. de la Tuberc.*, séance du 14 mai 1949, p. 504.

20. A. Meyer, R. Galland. — Notions préliminaires sur la streptomycino-résistance. *Rev. de la Tuberc.*, 13, 1949.

21. Duroux, Verges, Marty, Ablard, Moreau. — La streptomycine dans le traitement de la tuberculose pulmonaire non miliaire. *Rev. de la Tuberc.*, 616, 1949.

22. W. Steenken. — Discussion of Results. — Sensitivity and résistance. (*Minutes of the Sixth Streptomycin Conference*).

23. Baudot, Delaude. — Peut-on retarder ou éviter parfois l'apparition de bacilles tuberculeux résistant à la streptomycine chez les malades traités par cet antibiotique. *Rev. de la Tuber.*, 9-10, 808, 1949.

24. Etienne Bernard et Kreis. — Etude clinique sur la streptomycino-résistance dans la tuberculose. *Sem. des Hôp. de Paris*, 10 septembre 1950.

25. Daddi, Lucchesi. — Recherches sur la streptomycino-résistance. *Riv. Ist. Sierot. Ital. Sez*, 24, 2, 1949.

26. KREIS. — Qu'est-ce que la streptomycino-résistance ? *La Médecine*, n° 4, avril 1951.

27. CORA RUST OWEN, J. ADCOCK, R. M. STOW, L. W. STAUDT and WINTHROP, N. DAVEY. — Susceptible, resistant, and dependent tubercle bacilli isolated from patients treated with streptomycin. *Amer. Rev. Tub.*, 61, 705, mai 1950.

28. R.O. CANADA, S.T. ALISON, N. D'ESOPO, E. DUNNER. — Three year follow-up study on 202 cases of pulmonary tuberculosis treated with streptomycin. *Amer. Rev. Tub.*, décembre 1950.

29. TUCKER. — Evaluation of streptomycin regimens in the treatment of tuberculosis. *Amer. Rev. Tub.* 60, 715, décembre 1949.

30. DWIGHT DAVIS, Martha LEE. — A graphic study of resistant developpment of Mycobacterium Tuberculosis. *Minutes of the Sixth streptomycin Conference.*

31. RIST, VERAN, BALLET, GRUMBACH et TRICHEREAU. — La résistance du bacille tuberculeux à l'acide para-amino-salicylique. *Presse Médicale*, 13 janv. 1951.

32. DELAUDE, KARLSON, CARR, FELDMAN and PFUETZE. — Increase in resistance of tubercle bacilli to Sodium P. Aminosalicylic Acid. *Proc. Staff Meetings Mayo Clinic*, 13, juin 1949.

33. BO CARSTENSEN. — P.A.S. in pulmonary and extra-pulmonary tuberculosis. *Amer. Rev. Tub.*, 61, 613, mai 1950.

34. HOWARD, MARESH, MUELLER, YANNITELLI, WOODRUFF. — The role of pulmonary cavitation in the developpment of bacterial resistance to streptomycin. *Amer Rev. Tub.*, 59, 391, 1949.

35. Brock. — Drainage, streptomycin and tuberculosis. *Dis. Chest.*, 2, 129, 1949.

36. Parodi. — Quelques considérations sur la thérapeutique avec les antibiotiques. *Rev. de la Tuberculose*, 11 et 12, 1949.

37. Saenz et Canetti. — La streptomycino-résistance du bacille de Koch en fonction de la dose de streptomycine administrée. *Rev. de la Tuberculose*, 9, 10, 1949.

38. Etienne Bernard, Kreis et Lotte. — La streptomycino-résistance selon les formes de la tuberculose et son incidence sur la conduite du traitement. *Presse Médicale*, 66, 1949.

39. Fouquet et Teyssier. — L'association des antibiotiques dans le traitement de la tuberculose pulmonaire. *La Médecine*, avril 1950.

40. A. Meyer. — La résistance du bacille de Koch à la streptomycine au cours du traitement de la tuberculose pulmonaire. *Sem. des Hôp. de Paris*, 32, 1.354, 1949.

41. Bariéty, Lesobre. — Remarque sur le traitement par la streptomycine de la tuberculose pulmonaire. *Rev. de la Tuberculose*, 1-2, 1950.

42. Daddi. — Aspects expérimentaux et cliniques de la streptomycino-résistance, *XI*e *Conf. Union Internationale contre la Tuberculose*, Copenhague, 1950, in *Presse Médicale* 1951.

43. Coletsos. — Représentation schématique de l'action de la streptomycine et de l'installation de la streptomycino-résistance dans la tuberculose pulmonaire. *Rev. de la Tuberculose*, 13, 898, 1949.

44. Chandler (Carolin), Davidson (Virginia), Long (Perrin) and Monnier (Jacques). — Studies of resis-

tance of Staphylococci to Penicillin. The production of Penicillinase and its inhibition by the action of Aureomycin. *Communication en cours,* 1951.

45. ANDRIEU, Mme ENJALBERT, MONNIER, QUERCY, DESUSCLADE. — Un problème d'actualité : les staphylocoques pénicillino-résistants. *Toulouse Médical,* 11, 643, novembre 1950.

46. A. MEYER, GALLAND et Mme CABAU. — Les tuberculoses de réinfection à bacilles streptomycino-résistants. *Sté Méd. des Hôp. de Paris,* 23 février 1951.

47. MATTEI. — Résultats objectifs du traitement par la streptomycine dans 1.000 cas de tuberculose pulmonaire de l'adulte. *Paris Médical,* 24 mars 1951.

48. Etienne BERNARD, KREIS, Mlle LOTTE, PALEY, Mlle FOSSE. — Sur la streptomycinothérapie des cavernes tuberculeuses. *Rev. de la Tuberculose,* 1, 2, 1950.

49. A. MEYER, BRUNEL et CHRÉTIEN. — *Revue de la Tuberculose,* p. 104, 1950.

50. P. BOURGEOIS, CANETTI, GENEVRIER et COLLE. — L'action de la streptomycine sur les tuberculoses cavitaires. *Rev. de la Tuberculose,* 1, 2, 1950.

51. Paul C. BRUCE. — Clinical importance of Sensitivity Determination. *Minutes of the Sixth Streptomycin Conference.*

52. LYNN, A. JAMES, LEROY, W. E. DYE, and VERN F. DEYKE. — Intermittent Streptomycin Regimens. *Amer. Rev. Tuberculosis,* 63, 275, mars 1951.

53. CARL W. TEMPEL, HUGUES, MARDIS, TOWBIN and W. E. DYE. — Combined intermittent regimens employing Streptomycin and P.A.S. in the treatment of pulmonary tuberculosis. *Amer. Rev. Tuberculosis* 63, 295, mars 1951.

54. Fouquet, Teyssier, Rist. — De l'intérêt de l'association des antibiotiques dans la Tuberculose pulmonaire. *Rev. de la Tuberculose*, 3, 204, 1951.

55. Gernez-Rieux. — P.A.S. et sulfones anti-tuberculeuses. *Journée médicale des Hôp. de Lille*, 9 mai 1950.

56. Boucher, Darbon, Steiger, Prat, Guillermand. — Tuberculose pulmonaire et essais thérapeutiques par l'association Streptomycine-P.A.S.-Sulfones. *Lyon Médical*, 23 avril 1950.

57. Etienne Bernard, Nouvion, Coletsos, Kreis. — Abaissement du risque de Streptomycino-Résistance sous l'action d'un traitement conjugué streptomycine-P.A.S.-Sulfones. *Académie Nationale de Médecine*, 4 juillet 1950.

58. Karlson, Delaude, Carr, Pfuetze, Feldman. — The occurence of Tubercle Bacilli Resistant to P.A.S. *Diseases of the Chests* 6, 667, décembre 1949.

59. L'effet du P.A.S. sur l'apparition des bacilles tuberculeux résistant à la Dihydrostreptomycine, 47e *Annual Meeting National Tuberculosis Association.* Cincinnati, Ohio, mai 1951.

60. Duroux et Coletsos. — Etude clinique et bactériologique de 58 cas de tuberculose pulmonaire excavée traités par l'association streptomycine et P.A.S. en perfusion courte. *Communication à la Soc. de la Tuberculose*, 9 juin 1951.

61. Veran, Rist, Cottet, Guinot. — Les sulfones associées au P.A.S. dans le traitement de la tuberculose pulmonaire non miliaire. *Sté Franç. de la Tuberculose*, 14 octobre 1950.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION 9

PREMIERE PARTIE

MOYENS DE DÉTECTION DES BACILLES TUBERCULEUX RÉSISTANTS 11

I. - *Technique* 13

II. - *Comparaison des Résultats Cliniques et Bactériologiques* 15

DEUXIEME PARTIE

ETUDE DES FACTEURS PARAISSANT RESPONSABLES DE L'ADAPTATION DES BACILLES TUBERCULEUX AUX AGENTS ANTIBACTÉRIENS 19

I. - *Les Modalités de Traitement* 19

1. Durée du Traitement
2. Dose Totale de Médicaments
3. Date du Test

II. - *Les Formes Anatomo-Cliniques de Tuberculose* 24

III. - *Contagion par Malades Résistants et Sélection dans le Temps des Souches* 29

TROISIÈME PARTIE

MOYENS DE PRÉVENTION DE L'ADAPTATION 35

I. - *Indications Thérapeutiques* 35

II. - *Conduite du Traitement* 37

1. Cures Courtes
2. Administration intermittente
3. Association Médicamenteuse.

DOCUMENTATION CLINIQUE : Observation des Malades 47

CONCLUSION 49

BIBLIOGRAPHIE 51